

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 juin 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/40198 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:

**C07D 245/02**, A61K

31/395, A61P 31/04, C07D 403/06, 401/06

(30) Données relatives à la priorité:

99/15077 30 novembre 1999 (30.11.1999) FR  
60/176,030 14 janvier 2000 (14.01.2000) US

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/03333

(71) **Déposant** (pour tous les États désignés sauf US): **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(22) Date de dépôt international:

29 novembre 2000 (29.11.2000)

(72) **Inventeurs; et**

(75) **Inventeurs/Déposants** (pour US seulement): **CAPET, Marc** [FR/FR]; 27, allée des Abeilles, F-91170 Viry Châtillon (FR). **GENEVOIS-BORELLA, Arielle** [FR/FR]; 28, avenue Hoche, F-94320 Thiais (FR). **MARTIN, Jean-Paul** [FR/FR]; 14, avenue de l'Agent Sarre, F-92700 Colombes (FR). **MIKOL, Vincent** [FR/FR]; 43, rue des

(25) Langue de dépôt:

français

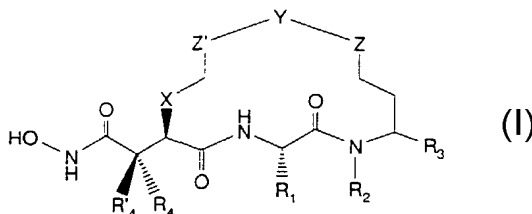
(26) Langue de publication:

français

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** HYDROXAMIC ACID MACROCYCLIC DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) **Titre:** DERIVES MACROCYCLIQUES DE L'ACIDE HYDROXAMIQUE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT



(57) **Abstract:** The invention concerns hydroxamic acid macrocyclic derivatives of general formula (I) wherein: Y is -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH=CH- and Z and Z' represent -CH<sub>2</sub>- or Y-Z or Y-Z' represent -CH=CH- and Z and Z' are defined as above; X is -CH<sub>2</sub>-, O, or S; R<sub>1</sub> is non-substituted or substituted phenyl or cycloalkyl (5 to 6 members), monocyclic or bicyclic heterocyclyl (5 to 10 members), saturated or unsaturated (1 to 3 heteroatoms: N, O or S), optionally substituted or N-oxidized, or alkyl optionally substituted; R<sub>2</sub> is H, alkyl or hydroxyalkyl optionally substituted; R<sub>3</sub> is H, alkyl, alkyloxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl or dialkylcarbamoyl, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> form with the atoms to which they are bound, a nitrogenous heterocycle with 5 to 6 members capable of further containing another heteroatom selected among N, O or S, and optionally substituted, with an alkyl radical, hydroxyalkyl or OH; R<sub>4</sub> and R'<sub>4</sub>, identical or different, represent H, OH, alkyl, hydroxyalkyl or alkyloxy; the C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or acyl radicals are linear or branched; and their salts when they exist and when R<sub>4</sub> and R'<sub>4</sub> are different, their diastereoisomeric forms. The derivatives of general formula (I) are particularly useful as antimicrobial agents.

(57) **Abrégé:** Dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) dans laquelle Y est -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH=CH- et Z et Z' représentent -CH<sub>2</sub>- ou bien Y-Z ou Y-Z' représentent -CH=CH- et Z' ou Z sont définis comme ci-avant; X est -CH<sub>2</sub>-, O ou S; R<sub>1</sub> est phényle non substitué ou substitué ou cycloalcoyle (5 ou 6 chaînons), hétérocyclyle mono ou bicyclique (5 à 10 chaînons), saturé ou insaturé (1 à 3 hétéroatomes: N, O ou S), éventuellement substitué ou N-oxydé, ou alcoyle éventuellement substitué; R<sub>2</sub> est H, alcoyle ou hydroxalcoyle éventuellement substitués; R<sub>3</sub> est H, alcoyle, alcoyloxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle ou dialcoylcarbamoyle, ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocycle azoté à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S, et éventuellement substitué, par un radical alcoyle, hydroxalcoyle ou OH; R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont identiques ou différents et représentent H, OH, alcoyle, hydroxalcoyle ou alcoyloxy; les radicaux alcoyle ou acyle (1 à 4C) sont droits ou ramifiés, ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent et lorsque R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub>

[Suite sur la page suivante]

WO 01/40198 A2



Bordeaux, F-94220 Charenton (FR). **CARREZ, Chantal** [FR/FR]; 3, rue Ernest Hemingway, F-94320 Thiais (FR). **WENTZLER, Sylvie** [FR/FR]; 10, avenue Garennière, F-94260 Fresnes (FR).

**(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise;** Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

**(81) États désignés (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**(84) États désignés (régional):** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

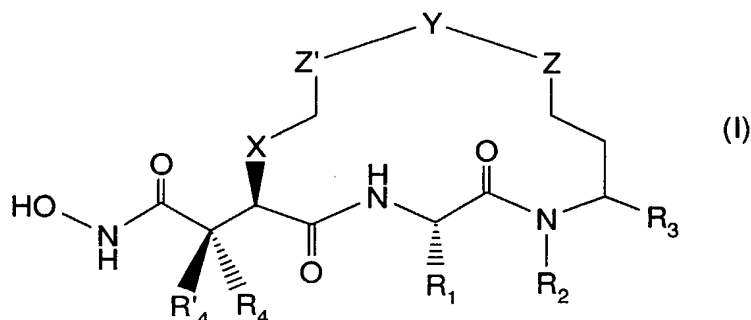
**Publiée:**

— *Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

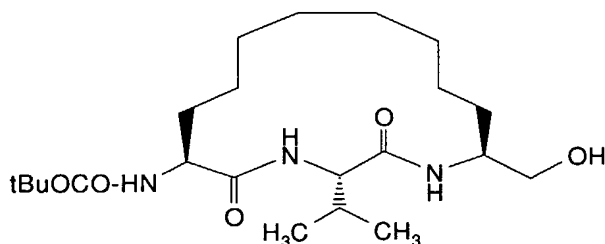
# DERIVES MACROCYCLIQUES DE L'ACIDE HYDROXAMIQUE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(4), 357 (1998) a été décrit un macrocycle de formule générale :



utile comme inhibiteur de proteases.

Cependant aucun agent macrocyclique dérivé de l'acide hydroxamique doué d'activité antimicrobienne n'avait été décrit ni suggéré jusqu'à cette date.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les dérivés de l'acide hydroxamique de formule générale (I) pour lesquels :

- Y est un radical -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH=CH- et
- Z et Z' représentent -CH<sub>2</sub>- ou bien

Y-Z ou Y-Z' représentent -CH=CH- et Z' ou Z sont définis comme ci-dessus,

- X représente -CH<sub>2</sub>- ou un atome d'oxygène ou de soufre
  - R<sub>1</sub> est un radical phényle non substitué ou substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou un radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un radical alcoyloxycarbonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoyloxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, phényle non substitué ou substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, alcoyloxy, méthylènedioxy, benzyloxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou par un radical naphthyle, cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique, à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou par un radical benzyloxy],
  - R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle éventuellement substitués (par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxy, alcoylthio, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),
  - R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle ou dialcoylcarbamoyle, ou bien
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocycle azoté à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué, par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou hydroxy,
- R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoyloxy,

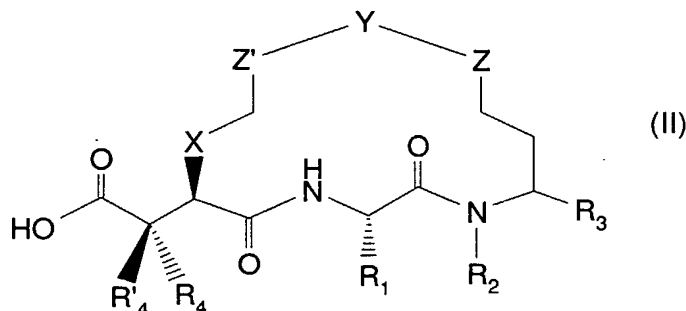
ainsi que leurs sels, sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

Lorsque  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un hétérocycle azoté, avec les atomes auxquels ils sont attachés, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle. Lorsque  $R_1$  ou  $R_2$  portent ou représentent un substituant hétérocyclyle, à titre non limitatif ce dernier peut être choisi parmi thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, imidazolynyle, thiazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, tétrahydropyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyrazolinyle, quinuclidinyle, quinolyle, tétrahydroquinolyle, isoquinolyle, tétrahydro-isoquinolyle, indolyle, indolynyle, iso-indolynyle, quinazolinyle, naphthyridinyle, quinoxalinyle, ou benzothiophényle parmi les cycles cités ci-dessus lorsque  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un hétérocycle.

Lorsque  $R_1$  ou  $R_2$  représentent ou portent un substituant halogène, ce dernier est choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés à partir de l'acide correspondant, de formule générale :



dans laquelle  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $Z'$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R'_4$  sont définis comme précédemment, par condensation de l'hydroxylamine dont la fonction hydroxy est de préférence préalablement protégée, puis éventuellement réduction du radical vinyène (lorsque  $Y$ ,  $Y-Z$  ou  $Y-Z'$  représentent  $-CH=CH-$  et lorsque l'on souhaite obtenir un produit pour lequel  $Y$  est  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-CH_2-$  et  $Z$  et  $Z'$  sont  $-CH_2-$ ), suivie si nécessaire de l'élimination du/des radicaux protecteurs.

La condensation s'effectue en présence d'un agent de condensation comme un carbodiimide (dicyclohexylcarbodiimide, diméthylaminopropyl ethyl carbodiimide

comme le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl carbodiimide par exemple) et d'hydroxybenzotriazole (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole), à une température comprise entre -40 et + 40°C dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone ou N-méthyl 2-pyrrolidinone par exemple),  
5 un ester (acétate d'éthyle par exemple) ou un solvant halogéné (dichlorométhane, dichloroéthane ou chloroforme par exemple). L'hydroxylamine est avantageusement mise en oeuvre sous forme de tétrahydropyranyl hydroxylamine.

Il est entendu que lorsque R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> portent un substituant amino ou carboxy, ou bien lorsque les radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et/ou R<sub>3</sub> portent un substituant hydroxy, et/ou l'un de R<sub>4</sub>  
10 ou R'<sub>4</sub> représente ou porte un radical hydroxy, ce/ces dernier(s) est/sont préalablement protégé(s). Le cas échéant la protection et l'élimination s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991). Plus particulièrement lorsque R<sub>4</sub> ou R'<sub>4</sub> est un radical  
15 hydroxy ce dernier peut être protégé sous forme dioxolane formé avec la fonction acide adjacente ; dans certains cas, il peut être avantageux de mettre en place cette protection dès les premières étapes de la préparation des intermédiaires et jusqu'à l'étape finale de préparation du dérivé de formule générale (I).

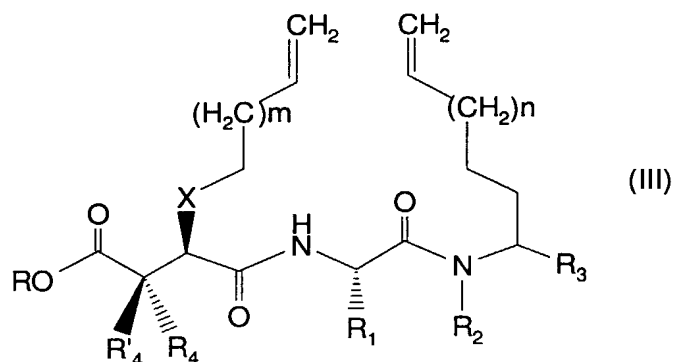
Le cas échéant l'élimination du radical protecteur d'hydroxy de la fonction  
20 hydroxamique est mise en oeuvre selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts dans la publication ci-dessus incorporée ici à titre de référence, ou selon ou par analogie avec les méthodes citées ci-après dans les exemples.

Le cas échéant, la réduction s'effectue par hydrogénation en milieu catalytique, plus  
25 particulièrement en présence de palladium ou d'hydroxyde de palladium, sous pression d'hydrogène (100 à 3 000kPa, de préférence 100-300kPa) dans un solvant tel qu'un alcool (éthanol, méthanol, isopropanol par exemple) à une température comprise entre 0 et 150°C. A titre d'exemple l'hydrogénation catalytique s'effectue avantageusement en présence de palladium à 10 % sur charbon ou d'hydroxyde de palladium à 20 % sur  
30 charbon hydraté à 50 %.

Lorsque l'on prépare un produit ayant un substituant amino sur R<sub>1</sub> et lorsque l'étape de réduction est nécessaire, il peut être avantageux de passer intermédiairement par le

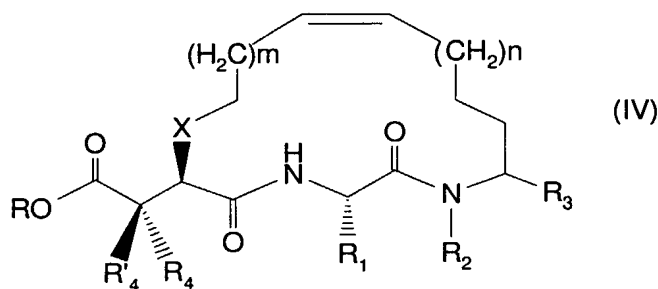
dérivé correspondant portant un substituant nitro, qui est réduit au cours de l'étape d'hydrogénation.

Le dérivé acide macrocyclique de formule générale (II) peut être préparé par cyclisation du dérivé ester de formule générale :



5

dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, R est le reste d'un ester facilement éliminable et n et m sont 0 ou 1, étant entendu que n+m = 1 ou 2, suivie éventuellement de la réduction de la liaison vinylique du produit intermédiaire obtenu, de formule générale :



10

dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R, n et m sont définis comme précédemment, puis suivie de l'hydrolyse de l'ester obtenu.

Dans la définition de R, on entend par reste d'un ester facilement éliminable des esters choisis à titre d'exemple parmi l'ester t.butylique, méthylique, le mono ou polyméthoxybenzylique ou l'ester de 2-triméthylsilyléthyle.

15

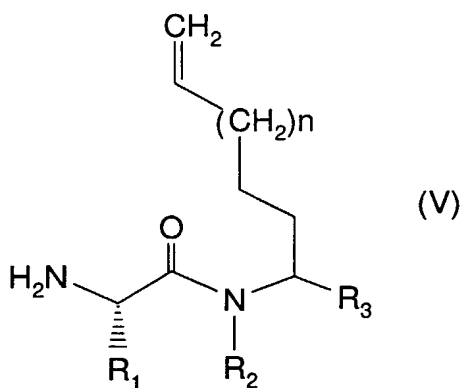
La cyclisation est avantageusement mise en oeuvre en milieu inerte (azote ou argon notamment), éventuellement anhydre, en présence de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium, dans un solvant organique halogéné (dichlorométhane, dichloroéthane ou chloroforme par exemple) ou

éventuellement dans un mélange avec un alcool (éthanol, isopropanol par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

La réduction, le cas échéant, est effectuée par hydrogénation catalytique comme décrit précédemment pour la préparation d'un dérivé macrocyclique saturé de l'acide hydroxamique de formule générale (I) à partir d'un dérivé macrocyclique insaturé.

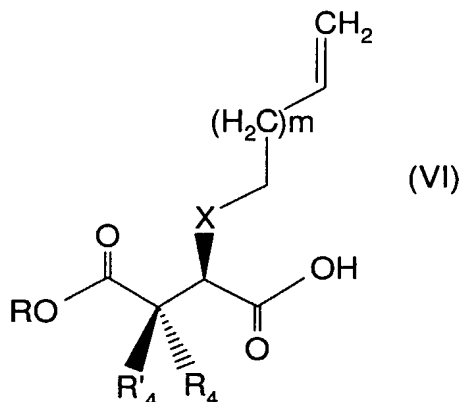
L'hydrolyse de l'ester s'effectue selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment par hydrolyse acide, par exemple par l'acide trifluoroacétique, à une température voisine de 20°C, dans un solvant halogéné comme notamment le dichlorométhane pour les esters t-butyliques ; par oxydation au nitrate de cérium ammoniacal à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, dans un solvant tel que l'acétonitrile ou l'acétate d'éthyle pour les esters mono ou polyméthoxybenzyliques, par action d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium ou d'un acide de Bronsted tel que l'acide trifluoroacétique en présence éventuellement d'anisole ou de thioanisole dans un solvant halogéné comme notamment le dichloroéthane ou le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel pour les esters benzyliques substitués ou non ; par action d'un fluorure tel qu'un fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant comme l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile ou un alcool (méthanol, éthanol) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel pour les esters de 2-triméthylsilyléthyle.

L'ester de formule générale (III) peut être préparé par synthèse convergente par condensation d'une amine de formule générale :





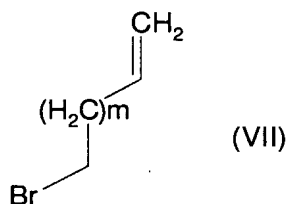
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  sont définis comme précédemment, sur d'un acide de formule générale :



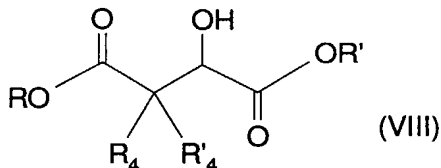
dans laquelle  $X$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R$  et  $m$  sont définis comme précédemment.

- 5 Il est entendu que lorsque  $R_1$  ou  $R_2$  portent un substituant amino ou carboxy, ces derniers sont préalablement protégés. De même lorsque les radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et/ou  $R_3$  portent un substituant hydroxy, et/ou lorsque l'un de  $R_4$  ou  $R'_4$  représente ou porte un radical hydroxy, ce dernier est préalablement protégé. Le cas échéant la protection et l'élimination s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la
- 10 molécule, notamment selon T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis cité ci-avant. Lorsque  $R_4$  ou  $R'_4$  est un radical hydroxy ce dernier peut être protégé à l'état de lactone formée avec la fonction acide adjacente. Dans ce cas la lactone est directement mise en oeuvre dans la réaction de condensation avec l'amine de formule générale (V).
- 15 La condensation s'effectue selon les méthodes habituelles de condensation peptidique, qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on opère en présence d'un agent de condensation comme un carbodiimide et d'hydroxybenzotriazole dans des conditions analogues à celles décrites ci-avant pour la préparation des produits de formule générale (I) à partir de l'acide de formule générale (II).
- 20 La préparation des amines de formule générale (V) et des acides de formule générale (VI) peut être effectuée notamment selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.
- En particulier, la préparation des acides de formule générale (VI) pour lesquels  $X$  est oxygène ou soufre peut être mise en oeuvre par action du dérivé bromé de formule
- 25 générale :

8



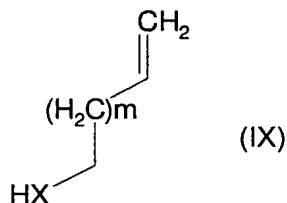
dans laquelle m est défini comme ci dessus, sur le diester de formule générale :



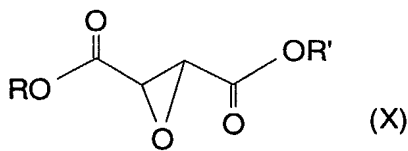
5 dans laquelle  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_4$  et R sont définis comme précédemment et  $\text{R}'$  est défini comme R, suivie soit de l'élimination sélective du radical  $\text{R}'$ , soit de l'hydrolyse du diester en diacide puis transformation en un monoester de formule générale (VI).

Les produits de formule générale (VIII) sont soit commerciaux, soit peuvent être préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans les publications ci-après : J.M. Brown et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 114(4/5), 242-51 (1995) ; T.P. Loh, X.R. Li, Tetrahedron 55(35), 10789-10802 (1999) ; A.S. Kende et al. 10 Tetrahedron Lett., 30(43), 5821-4 (1989) ; D. Wasmuth et al., Helv. Chim. Acta, 65(1), 344-52 (1982) ; G.D. James et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 21, 2581-4 (1993).

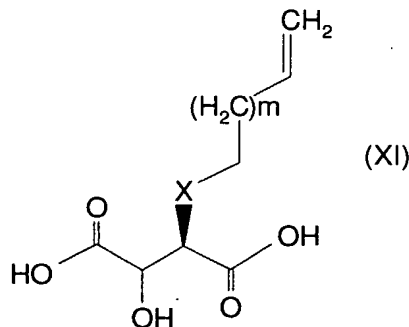
15 Plus particulièrement aussi, la préparation des acides de formule générale (VI) pour lesquels X est oxygène ou soufre et  $\text{R}_4$  ou  $\text{R}'_4$  représente hydroxy, peut être effectuée par action, en milieu basique, d'un alcool ou thiol de formule générale :



dans laquelle m et X sont définis comme ci-dessus, sur un dérivé époxyde de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment et R' est défini comme R, suivie de l'hydrolyse acide des fonctions esters en un diacide de formule générale :



dans laquelle X et m sont définis comme ci-dessus.

- 5 Pour la mise en oeuvre dans les opérations ultérieures, le diacide de formule générale (XI) peut être avantageusement protégé sous forme dioxolane formé entre la fonction hydroxy et la fonction acide adjacente.

10 Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Par ailleurs, lorsque R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont différents, il existe des formes diastéréoisomères ; il est entendu que les formes diastéréoisomères des dérivés macrocycliques de formule générale (I) ou (II) et les mélanges des formes diastéréoisomères entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

15

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) qui portent un substituant amino ou alcoylamino peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

20

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

25

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,5 et 128 µg/ml sur *Staphylococcus hominis* IP8203 ;

In vivo, les produits étudiés se sont notamment montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus hominis* IP8203 à des doses d'environ 65 à 220 mg/kg par voie sous cutanée ou par voie orale (DC<sub>50</sub>).

Enfin, les produits selon l'invention n'ont pas manifesté de toxicité. Notamment les produits des exemples 1, 12, 14 à 21 ne manifestent pas de toxicité à la dose de 150 mg/kg par voie orale et/ou sous cutanée chez la souris.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) pour lesquels :

Y, Z et Z' sont définis comme précédemment, X représente -CH<sub>2</sub>-

R<sub>1</sub> est un radical phényle non substitué ou substitué (par benzyloxy ou halogéno), ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, benzyloxycarbonylamino, phényle non substitué ou substitué (par un ou

plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou acylamino) ou par un radical naphtyle, cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique, à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et  
5 éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou par un radical benzyloxy],

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle éventuellement substitué (par un radical alcoylthio, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le  
10 soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène et

R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy,

15 ainsi que leurs sels, sont des agents antibactériens particulièrement intéressants

Et parmi ces produits, plus particulièrement actifs sont les produits suivants :

- N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétamide ;
- N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl)  
20 acétamide ;
- N-hydroxy-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide ;
- N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide ;
- N-hydroxy-2-{3-[(S)-1-méthylpropyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-  
25 6-yl}acétamide.

Les dérivés acide macrocycliques de formule générale (II) sont des produits nouveaux utiles ici comme intermédiaires pour la préparation des produits selon l'invention. Il est entendu que ces produits entrent également dans le cadre de la présente invention. En outre, certains des produits de formule générale (II) manifestent également une activité  
30 antibactérienne.

Les produits cités dans les exemples sont particulièrement préférés ; les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique ci-après sont également des produits intéressants :

- 2,N-dihydroxy-2-(5-isopropyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)acétamide
- 2-(5-tert-butyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2,N-dihydroxyacétamide
- 5 • 2,N-dihydroxy-2-[5-(1H-indol-3-ylméthyl)-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-(5-isopropyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2-méthoxyacétamide
- 2,N-dihydroxy-2-[5-(1H-indol-3-ylméthyl)-7-(3-morpholin-4-ylpropyl)-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl]acétamide
- 10 • N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-2-méthoxyacétamide
- N-hydroxy-2-(3-hydroxyméthyl-5-isopropyl-4,7-dioxohexadécahydro-3a,6-diazacyclopentacyclotétradécèn-8-yl)acétamide
- 15 • N-hydroxy-2-(6-isopropyl-5,8-dioxohexadécahydro-2-oxa-4a,7-diazabenzocyclotétradécèn-9-yl)acétamide
- N-hydroxy-2-[3-isopropyl-2,5-dioxo-1-(3-thiomorpholin-4-ylpropyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-(1-benzyl-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- 20 • N-hydroxy-2-(3-isopropyl-2,5-dioxo-1-pyridin-3-ylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- N-hydroxy-2-(6-isopropyl-2-méthyl-5,8-dioxohexadécahydro-2,4a,7-triazabenzocyclotétradécèn-9-yl)acétamide
- 25 • N-hydroxy-2-[1-méthyl-3-(2-méthylthioéthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-3-(2-méthylsulfonyléthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-[1-(3-diméthylaminopropyl)-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 30

- N-hydroxy-2-[3-isopropyl-2,5-dioxo-1-(1-oxypyridin-3-ylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)propionamide
- 5 • 3,N-dihydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)propionamide
- 4,N-dihydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)butyramide
- N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phényl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- 10 • 2-(3-benzyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(2-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 15 • N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(4-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-(5-tert-butyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2,N-dihydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-[1-(2-hydroxy-2-phényléthyl)-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 20 • 2-[3-tert-butyl-1-(2-hydroxy-2-phényléthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2,5-dioxo-2-[1-méthyl-3-(2-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 25 • N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(4-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-hydroxyacétamide
- 30

- 2-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-2,N-dihydroxyacétamide
- 2-{3-[2-(3,4-difluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-2,N-dihydroxyacétamide
- 5 • 2-{3-[2-(3,4-difluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-hydroxyacétamide
- 2-{3-[2-(4-acétamidophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-hydroxyacétamide
- 10 • N-hydroxy-2-{3-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}acétamide
- 2-{3-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}N-hydroxyacétamide
- 2-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 15 • N-hydroxy-2-[3-(1-hydroxyéthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-(3-hydroxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

#### 20 Exemple 1

A A une solution de 2 g de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamide dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange de méthanol et d'eau (1/1 en volumes) on ajoute 1,26 g de paratoluènesulfonate de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 65°C pendant 1 heure puis agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa) et le résidu repris par 50 cm<sup>3</sup> d'eau. L'insoluble est séparé par filtration, rincé par trois fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau puis trois fois 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite (0,1 kPa). On obtient ainsi 0,95 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl) acétamide fondant à 252°C.



Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 -10 : 0,82 (d,  $J = 6,5$  Hz : 3H) ; 0,89 (d,  $J = 6,5$  Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,70 (mt : 14H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,13 (dd,  $J = 15$  et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,73 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,05 (2 s : 3H en  
5 totalité) ; 4,30 (td,  $J = 13$  et 3,5 Hz : 0,9H) ; 4,55 et 4,66 (2 t,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité) ; 7,90 et 8,16 (2 d,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,95 (2 mfs : 1H en totalité) ; 9,72 et 10,33 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à  
10 une solution de 2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides dans 75  $\text{cm}^3$  d'éthanol, on ajoute 0,2 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 20 heures sous 170 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis purgé à l'argon. Le  
15 catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par deux fois 20  $\text{cm}^3$  d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 2 g de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme de solide amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,8 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques dans 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute successivement 1,11 g de  
25 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,39 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 0,68 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 50  $\text{cm}^3$  d'eau, la phase organique est  
30 séparée par décantation, lavée successivement par 50  $\text{cm}^3$  d'eau puis 50  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]  
35

acétamides sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,08.

La (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine peut être préparée selon la méthode décrite par M. Perbost, T. Hoshiko, F. Morvan J. Org. Chem. (1995), 60(16), 5150.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 25 cm<sup>3</sup> de dichloro-méthane, on ajoute goutte à goutte 8,8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et la phase organique lavée successivement par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5,5 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans 4 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane est dégazée pendant 1 heure par barbotage d'azote. On ajoute ensuite 1,04 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium et agite pendant 4 heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 3,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates

de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,19

F Le (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle-(R) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 5,14 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute successivement 4,47 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 1,62 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-énylbutyramide dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et coule goutte à goutte 3,27 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 50 cm<sup>3</sup> d'eau, la phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle-(R) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,37.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-énylbutyramide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 16,8 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl] carbamate de tert-butyle dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute goutte à goutte 50 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 14 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-énylbutyramide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 12,5 g de (S)-t.butoxycarbonyl-valine dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute successi-

vement 12,14 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbo-diimide et 4,32 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 5,7 g de méthyl(pent-4-ényl)amine diluée dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, la phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 16,8 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)propyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures

La méthyl(pent-4-ényl)amine peut être préparée selon la méthode décrite par R. Lukes, O. Cervinka Chem. Listy (1953), 47, 1027-1030 et conservée sous forme d'oxalate.

I Le (R)-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 37,5g de (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énoyl]oxazolidin-2-one dans 300 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurannetétrahydrofuranne et 74 cm<sup>3</sup> d'eau, refroidie à environ 0°C, on ajoute goutte à goutte 58 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30 % en volume en maintenant la température au voisinage de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte à une température voisine de 0°C une solution de 5,22 g d'hydroxyde de lithium dissous dans 124 cm<sup>3</sup> d'eau et on agite le mélange pendant 3 heures à cette même température. On ajoute goutte à goutte à une température voisine de 0°C une solution de 15,7 g de sulfite de sodium dans 45 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse la température remonter au voisinage de 20°C et on agite le mélange 16 heures à cette température. Le tétrahydrofurannetétrahydrofuranne est éliminé sous pression réduite (13 kPa), la phase aqueuse est lavée par trois fois 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium. Les phases aqueuses réunies sont refroidies à une température voisine de 10°C, acidifiées à pH 2 par une solution d'acide chlorhydrique 2N et extraites par trois fois 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 22,4 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle sous forme d'une huile jaune.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,42.

J La (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énoyl]oxazolidin-2-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 42 cm<sup>3</sup> d'hexaméthylidisilazane dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurannetétrahydrofuranne refroidie au voisinage de 5°C, est ajoutée goutte à goutte 80 cm<sup>3</sup> d'une solution 2,5 M de n-butyllithium dans les hexanes en maintenant la même température. Le mélange est alors refroidi au voisinage de -70°C et une solution de 51,1 g de (S)-4-benzyl-3-(hept-6-énoyl)oxazolidin-2-one dans 300 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne est coulée en maintenant la température voisine de -70°C et le mélange est agité une heure à cette température. On ajoute alors 73 cm<sup>3</sup> de bromoacétate de tert-butyle en maintenant la température voisine de -70°C et on agite 1 heure à cette température. On laisse alors remonter lentement (2 heures) la température au voisinage de 0°C. Puis, on ajoute 400 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le tétrahydrofuranne est éliminé sous pression réduite (13 kPa). La phase aqueuse est extraite par trois fois 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu huileux cristallise par amorçage et est repris par 200 cm<sup>3</sup> de pentane. Le solide est essoré, lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> de pentane et séché à l'air. On obtient 37,6 g de (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énoyl]oxazolidin-2-one sous forme d'un solide fondant à environ 74°C.

La (S)-4-benzyl-3-(hept-6-énoyl)oxazolidin-2-one peut être préparée selon la méthode décrite par A.S. Ripka, R.S. Bohacek, D.H. Rich ; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(4), 357-360.

### Exemple 2

A Le (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclononadéc-6-yl)acétamide peut être préparé de la manière suivante : une solution de

diisopropyle. Après séchage sous pression réduite (0,1 kPa) on obtient 64,4 mg de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétamide.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 : 0,85 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; 0,89 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,60 (mt : 16H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,16 (dd,  $J = 14$  et 6,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,78 (mt : 1H) ; 2,84 et 3,05 (2 s : 3H en totalité) ; 4,22 (mt : 0,8H) ; 4,50 et 4,75 (2 t,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 7,76 et 8,00 (2 d,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,97 (2 mfs : 1H en totalité) ; 9,73 et 10,33 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 230 mg d'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétique et de 91 mg de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine dans 5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, on ajoute successivement 35 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 150 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 25  $\text{cm}^3$  d'eau et extrait par deux fois 25  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : gradient de dichlorométhane/éthanol (de 100/0 à 95/5 en volumes)], 185 mg de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une laque jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)] = 0,16.

C L'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl)acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,87 g du mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques dans 150  $\text{cm}^3$  d'éthanol, on ajoute 0,6 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 17 heures sous 170 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis

purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 65 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, 35 cm<sup>3</sup> d'eau et 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol ; cette solution alcaline est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé par 25 cm<sup>3</sup> d'eau. Les phases alcalines jointes sont relavées par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé par 25 cm<sup>3</sup> d'eau. Les phases alcalines jointes sont relavées par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé par 25 cm<sup>3</sup> d'eau. On amène les phases aqueuses jointes à pH voisin de 1 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on cristallise 298 mg d'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétique sous forme de solide gris.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 -20 : 0,84 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,60 (mt : 16H) ; 1,97 (mt : 1H) ; 2,18 (dd, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 2,46 (dd, J = 16,5 et 8,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; de 2,70 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,84 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,21 (mt : 0,8H) ; 4,51 et 4,76 (2 t, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 7,80 et 8,07 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 12,03 (mf : 1H).

[α]<sub>D</sub> = -12,6° +/- 0,6° (c=0,5 /méthanol).

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 6 heures à une température voisine de 20°C. On concentre alors le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa), puis le reprend de nouveau dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxane, additionne 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 6 heures à une température voisine de 20°C. On concentre alors le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa) pour obtenir 2,87 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques sous la forme d'une laque noire utilisée telle quelle pour les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 4,22 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans 2,5 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane est dégazée pendant 30 minutes par barbotage d'azote. On ajoute ensuite 0,8 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium et agite pendant 3 heures et 15 minutes à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)], 2,6 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une laque noire utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)] = 0,37.

F Le (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 5,4 g de (R)-2-pent-4-énysuccinate acide de 4-tert-butyle, de 6,16 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide et de 3,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 80 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on additionne 1,45 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 5,15 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau que l'on extrait par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes à 0,12 g provenant d'un autre essai, sont concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)] pour donner 8,45 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile mobile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)] = 0,34.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,75 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl) propyl]carbamate de tert-butyle dans 50 cm<sup>3</sup> de



dioxane on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 41 heures à une température voisine de 20°C. On concentre alors le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa) pour obtenir 7,37 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide, sous forme  
5 d'une huile épaisse orangée, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 7,2 g de bromhydrate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 9,65 g de (S)-t.butoxycarbonyl-valine et de 6,2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 100 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on additionne  
10 1,76 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 8,51 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau que l'on extrait par deux fois 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont concentrées à sec  
15 sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : gradient de dichlorométhane/éthanol (de 100/0 à 97/3 en volumes)], 8,8 g de (S)-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S), sous forme d'une huile jaune, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

20 Rf CCM silice [éluant :dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)] = 0,62.

La méthyl(hex-5-ényl)amine peut être préparée selon la méthode décrite par C. Glacet et coll. C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Ser. C (1975), 280, 677-680.

### Exemple 3

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,2 g de (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-  
25 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,68 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 45 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,4 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 133°C.

30 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

. De 0,95 à 1,65 (mt : 14H) ; 1,89 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 1,98 (dd, J = 14 et 6 Hz : 1H) ; 2,44 (d très large, J = 12,5 Hz : 1H) ; de 2,65 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,70 et 2,84 (2 s : 3H en totalité) ; 3,09 (dd, J = 14,5 et 8 Hz : 1H) ; 3,27 (dd, J = 14,5 et 6,5 Hz : 1H) ; 4,24 (t très large, J = 12,5 Hz : 0,8H) ; 5,26 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,90 (d large, J = 8 Hz : 0,8H) ; 7,98 (d large, J = 8 Hz : 0,8H) ; 8,06 (d, J = 8 Hz, 0,2H) ; 8,43 (d, J = 8 Hz, 0,2H) ; 8,50 et 8,61 (respectivement d large et d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,72 et 8,99 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,78 et 10,37 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,18 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon, hydraté à 50%, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 1,4 g de (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 5,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,5 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,8 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,7 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97/3 en volumes)], 2,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 6,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 13 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 5,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 7,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-benzothiophénylethyl)carbamoyl]oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,1 g de dichlorure de benzyldènebis  
15 (tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 4 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 6,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-benzothiophényméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue brune utilisée telle  
20 quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,43

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-benzothiophénylethyl)carbamoyl]oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 3,6 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate  
25 acide de 4-tert-butyle, de 5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylethyl-3-(3-benzothiophénylethyl)propionamide, de 2,3 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,1 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,1 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 120 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :  
30 dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 7,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-(3-benzothiophénylethyl)carbamoyl]oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(3-benzothiophényle)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 5,9 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylecarbamoyle)-2-(3-benzothiophényle)éthyle]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 5,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(3-benzothiophényle)propionamide sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylecarbamoyle)-2-(3-benzothiophényle)éthyle]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3-benzothiophényle)propionique, de 3,8 g d'oxalate de méthyle(pent-4-ényle)amine qui est libérée à la soude normale, de 3,3 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyle)-3-éthylecarbodiimide et de 0,95 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 5,9 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylecarbamoyle)-3-(3-benzothiophényle)éthyle]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### 20 Exemple 4

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,2 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyle-3,15-dioxy-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoyleméthyle}-1,4-diazacyclopentadéc-9-ène-2-yle)butyle] carbamates de benzyle et de 0,53 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans 40 cm<sup>3</sup> d'un mélange de méthanol et d'eau (1/1 en volumes), on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 0,6 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(14-hydroxycarbamoyleméthyle-4-méthyle-3,15-dioxy-1,4-diazacyclopentadéc-9-ène-2-yle)butyle]carbamates de benzyle sous forme de meringue.

30 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,25 (mt : 20H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 1H) ; de 2,90 à 3,10 (mt : 2H) ; 2,81 - 2,83 - 2,98 et 3,03 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,95 à 4,20 (mt : 1H) ; de 4,55 à 4,80 (mt : 1H) ; 5,01 (s : 2H) ; de

5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 7,21 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; de 7,95 à 8,05 - 8,02 et 8,09 (respectivement mt et 2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,98 (2 mfs : 1H en totalité) ; 9,68 et 10,32 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-  
5 tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 2 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,5 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxyl-amine, de 0,29 g  
10 d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,82 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 1,2 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]  
15 carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle sous forme d'une meringue blanc cassé.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,76.

L'acide (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétique peut être préparé comme décrit ci-après :

C En opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 3,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle dans un mélange de 5,4 cm<sup>3</sup>  
20 d'acide trifluoroacétique et de 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :  
25 dichlorométhane/méthanol (100/0 puis 96/4 en volumes)], 0,28 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une meringue blanc cassé.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,35 (mt : 20H) ; de 2,35 à 2,80 (mt : 2H) ; de  
30 2,90 à 3,10 (mt : 2H) ; 2,81 - 2,84 - 2,96 et 3,03 (4 s : 3H en totalité) ; de 4,00 à 4,20 (mt : 1H) ; de 4,50 à 4,85 (mt : 1H) ; 5,01 (s : 2H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 7,20 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 8,03 et 8,12 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; de 11,70 à 12,30 (mf étalé : 1H).

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 4 g de (R)-3-{N-[(S)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de 0,54 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2,3 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 3,15 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétate de tert-butyle sous forme d'une huile verte utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,67.

E Le (R)-3-{N-[(S)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 7,63 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 13 g de chlorhydrate de (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle, de 4,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,55 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 7,25 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 9,6 g de (R)-3-{N-[(S)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,95.

F Le (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl] carbamate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1G, mais à partir de 13 g de (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle dans 40 cm<sup>3</sup> de dioxane et de 40 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 13 g de (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple

1H, mais à partir de 11,41 g d'acide (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylaminohexanoïque, de 6,9 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 1,62 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 6,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 13,35 g de (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyle)pentyl]carbamate de benzyle sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### 10 Exemple 5

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,606 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,27 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-hydroxyacétamides.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,20 (mt : 14H) ; de 2,30 à 2,55 (mt : 1H) ; de 2,60 à 3,00 (mt : 3H) ; 2,71 - 2,76 - 2,80 et 2,83 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,90 à 4,15 (mt : 1H) ; de 4,75 à 5,00 (mt : 1H) ; 5,26 (s large : 2H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 6,90 (mt : 2H) ; de 7,05 à 7,20 (mt : 2H) ; de 7,25 à 7,50 (mt : 5H) ; 8,17 - 8,28 et 8,36 (3 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,67 (mf ~ 1H) ; 10,34 (mf ~ 1H).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamides peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 4,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,09 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,78 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,63 g d'hydrate de 1-hydroxy-benzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4,3 g

d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de meringue beige.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,22.

- 5    C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 6,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle dans un mélange de 10,8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et de 35 cm<sup>3</sup> de  
10    dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 4,8 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 15    Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,26.

- D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme à l'exemple 1E, mais à partir de 7 g de (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-én-yl)-N-méthylcarbamoyl]éthyl}carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de  
20    0,96 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 4 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 6,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle

- 25    Rf CCM silice silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,30.

- E Le (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-én-yl)-N-méthylcarbamoyl]éthyl}carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme à l'exemple 1F, mais à partir de 3,12 g de (R)-2-pent-4-én-ylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,18 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-én-yl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide, de 2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,72 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,96 g d'hydrate de 1-  
30



hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 7 g de (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle.

5 Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,46.

F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxyphényl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz  
10 chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 5,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide, sous forme d'une huile orangée, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxy-phényl)éthyl]  
15 carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,57 g de (S)-t.butoxycarbonyl-4-benzyloxyphénylalanine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur  
20 colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 6,7 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxyphényl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,64.

25 Exemple 6

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 2,9 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétra-  
hydropyran-2-yloxy]acétamide et de 1,55 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, après purification par  
30 chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 1,25 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-

1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide sous forme de solide beige amorphe.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 -20 : de 0,95 à 1,60 (mt : 16H) ; 1,89 (dd,  $J = 14,5$  et 9 Hz : 1H) ; 2,00 (mt : 1H) ; 2,42 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,90 (mt : 3H) ; 2,72 et 2,77 (2 s : 3H en totalité) ; 4,16 (mt : 0,8H) ; 4,83 et 4,95 (2 mts : 1H en totalité) ; 6,64 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 6,94 et 7,02 (2d,  $J = 8,5$  Hz : 2H en totalité) ; 8,01 et 8,28 (2 d,  $J = 8,5$  Hz : 1H en totalité) ; de 8,50 à 9,40 (mf étalé : 2H) ; de 10,15 à 10,50 (mf étalé : 1H).

- 10 B Le (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1B, mais à partir de 3,7 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,37 g d'hydroxyde de palladium à 20 %  
15 sur charbon, hydraté à 50%, dans 100  $\text{cm}^3$  d'éthanol. On obtient ainsi, 2,9 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,16

- 20 C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 4,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,09 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,78 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,63 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100  $\text{cm}^3$  de  
25 dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous  
30 forme de meringue beige.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,20.

Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétique est décrit à l'exemple 5C

#### Exemple 7

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,45 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-  
5 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,24 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,15 g de paratoluènesulfonate de  
10 (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,60 (mt : 16H) ; 2,03 (dd, J = 14 et 7 Hz : 1H) ; 2,21 (mt : 1H) ; de 2,40 à 2,70 (mf étalé : 1H) ; 2,73 (mt : 1H) ; de 2,75 à 2,90 (mt : 1H) ; 2,83 (s large :  
15 3H) ; 2,92 (dd, J = 13 et 8 Hz : 1H) ; de 4,00 à 4,35 (mf étalé : 1H) ; 5,00 (mt : 1H) ; 7,11 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,56 (d, J = 8 Hz : 2H) ; de 7,60 à 7,80 (mf étalé : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1B, mais à partir de 2,0 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-  
20 3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,2 g de palladium à 10 % sur charbon dans un mélange de 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol et de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 1,97 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme  
25 d'une meringue blanc cassé.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamides peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-  
30 10-én-6-yl]acétiques, de 0,87 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,42 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :

dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 2,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de meringue blanc cassé.

5 Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,24.

L'acide [1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl-(3S,6R)]acétique est préparé comme décrit ci-après :

D En opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue blanc cassé.

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,05 à 2,10 (mt : 12H) ; de 2,10 à 2,45 (mt : 2H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,75 (mt : 1H) ; de 2,90 à 3,05 (mt : 1H) ; 2,75 - 2,79 - 2,88 et 2,95 (4 s : 3H en totalité) ; 3,09 (mt : 1H) ; 4,07 (mt : 1H) ; de 4,85 à 5,10 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; de 7,45 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,12 (mt : 2H) ;  
20 8,40 et 8,50 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; de 11,50 à 12,40 (mf très étalé : 1H).

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 6,25 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-én-yl)-N-méthylcarbamoyl]-2-(4-nitrophényl)éthyl}carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de  
25 0,94 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium dans 4 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (de 80/20 à 70/30 en volumes)], 4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une  
30 meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,49.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 3,22 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,05 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)propionamide, de 3,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,07 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 6,25 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthyl-carbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,64.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 5,4 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans 15 cm<sup>3</sup> de dioxane et de 15 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 5,06 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)propionamide sous forme de masse collante utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 4,55 g de (S)-t.butoxycarbonyl-4-nitrophénylalanine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 5,4 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (93/7 en volumes)] = 0,64.

### Exemple 8

A A une solution de 2,1 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoyleméthyl}-1,4-diazacyclo-pentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbammates de benzyle dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute  
5 0,22 g de palladium à 10 % sur charbon. Le mélange est agité pendant 3 heures sous 190 kPa d'hydrogène à une température voisine de 30°C puis purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par trois fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Au résidu dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, on ajoute un équivalent d'une solution d'acide  
10 chlorhydrique dans l'oxyde de diéthyle. On additionne ensuite 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation, neutralisée par de la pyridine, lavée par deux fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (80/20 en volumes) contenant 0,5 % d'acide  
15 acétique]. On obtient ainsi, après trituration dans 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle puis 30 cm<sup>3</sup> d'un mélange pentane/dichlorométhane (50/50 en volumes), 0,4 g de chlorhydrate de (3S,6R)-[3-(4-aminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]-N-hydroxyacetamide sous forme d'une masse collante orange.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 383K, δ en  
20 ppm) : de 1,00 à 1,70 (mt : 22H) ; 2,08 (dd, J = 14,5 et 6 Hz : 1H) ; 2,35 (dd, J = 14,5 et 8 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 1H) ; de 2,65 à 2,90 (mt : 3H) ; 3,01 (s large : 3H) ; de 4,00 à 4,50 (mf étalé : 1H) ; 4,82 (mt : 1H) ; 7,48 (mf : 1H).

Le mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoyleméthyl}-1,4-diazacyclo-pentadéc-9-én-2-yl)  
25 butyl]carbammates de benzyle est préparé comme décrit à l'exemple 4B

### Exemple 9

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,16 g de paratoluène-sulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on  
30 obtient 0,28 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-hydroxyacétamides sous forme d'une meringue blanc cassé.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,25 (mt : 14H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; de 2,65 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,86 - 2,89 - 3,00 et 3,06 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,30 à 3,80 (mt : 2H) ; de 4,00 à 4,25 (mt : 1H) ; de 4,45 à 4,55 (mt : 2H) ; de 4,80 à 5,15 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,94 - 8,08 - 8,20 et 8,32 (4 d,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 8,68 (mf ~ 1H) ; 10,35 (mf ~ 1H).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamides peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 2,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques, de 0,63 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,03 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,36 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 35 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 1,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de masse collante blanche

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,45

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 2,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 5,9 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 4,6 g de (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl)-N-méthylcarbamoylethyl]carbamoyle} oct-7-énoate de tert-butyle et 0,72 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexyl-phosphine)ruthénium dans 3,1 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur

colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (de 80/20 à 70/30 en volumes)], 2,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,49.

5     E           Le           (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl-N-méthyl-carbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 4,18 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide, de 3,1 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 1,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 0,95 d'hydrate  
10 de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,7 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 4,9 g de (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl-N-méthyl-carbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune  
15 utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane] = 0,48.

F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide peut être préparé comme à l'exemple 1G, mais à partir de 5 g de (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide dans un mélange de  
20 15 cm<sup>3</sup> de dioxane et de 15 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G           Le           (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1H, mais à partir de 4,43 g de (S)-t.butoxycarbonyl-O-benzyl-sérine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie  
25 flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 5,1 g de (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.  
30



Exemple 10

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,33 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,19 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,19 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide sous forme de solide beige.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,15 à 1,60 (mt : 16H) ; de 2,00 à 2,10 (mt : 1H) ; 2,04 (s : 3H) ; 2,24 (mt : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; de 2,65 à 3,05 (mt : 3H) ; 2,82 (s : 3H) ; de 3,95 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 5,03 (mt : 1H) ; 7,12 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,45 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,60 (mf : 1H) ; 9,40 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,45 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydro-pyran-2-yloxy]acétamide dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute successivement 0,48 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 0,14 g de 4-diméthylaminopyridine puis 0,22 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyl goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à une température voisine de 25°C puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,34 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme de solide beige amorphe.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,45.

Le (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydro-pyran-2-yloxy]acétamide est décrit à l'exemple 7B.

Exemple 11

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,5 g de (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,27 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,37 g de  
5 (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide sous forme de solide blanc.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,65 (mt : 16H) ; 2,09 (dd large, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,31 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,02 (s large : 3H) ; 3,58 (dd, J = 9 et 6 Hz : 1H) ;  
10 3,70 (t large, J = 9 Hz : 1H) ; de 4,00 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,52 (AB limite, J = 13,5 Hz : 2H) ; 5,12 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,54 (mt : 1H) ; de 8,10 à 8,40 (mf étalé : 1H) ; 9,90 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à  
15 l'exemple 1B, mais à partir de 0,75 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 75 mg de palladium à 10 % sur charbon dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,51 g  
20 de (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,39.

Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides est  
25 décrit à l'exemple 9B.

### Exemple 12

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-  
30 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,83 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et 25 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,37 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-

diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétamides sous forme de solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ , à une température de 383K,  $\delta$  en ppm). Présence de deux isomères dans les proportions 75 - 25 : de 1,20 à 2,15 (mt : 13H) ; 2,32 et 2,40 (2 dd,  $J = 15$  et 7 Hz : 1H en totalité) ; de 2,50 à 3,00 (mt : 4H) ; 2,97 (s : 3H) ; de 3,90 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,81 et 4,93 (2 mfs : 1H en totalité) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 5H) ; 7,65 et 7,74 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 1,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,516 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,29 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,84 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue crème utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,29.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 2,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 1,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue caramel utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 2,9 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-3-phénylpropyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,472 g de

dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 2,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diaza-

5 cyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,31.

E Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à

10 l'exemple 1F, mais à partir de 3,13 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 4,5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide, de 2,3 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,16 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après

15 purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99,5/0,5 en volumes)], 5,8 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,73.

20 F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 5,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 4,6 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-

25 méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 4,19 g d'acide 2-tert-butoxycarbonylamino-4-phénylbutyrique-(S), de 3,7 g d'oxalate de

30 méthyl(pent-4-ényl)amine, de 3,16 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,01 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)],

5,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de tert-butyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 13

- 5 A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,56 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,4 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de  
10 solide blanc cassé fondant à 187°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,65 (mt : 14H) ; 1,94 (mt : 2H) ; 2,10 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,33 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 4H) ; de 2,80 à 3,05 (mf : 3H) ; de 4,15 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,94 (mt : 1H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 3H) ; 7,29 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ;  
15 7,65 (mf : 1H).

- B Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,23 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : acétate d'éthyle], 1 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune utilisée telle  
20  
25 quelle dans les synthèses ultérieures.

R<sub>f</sub> CCM silice [éluant : acétate d'éthyle] = 0,40.

Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides est décrit à l'exemple 12B.

- 30 Exemple 14

A Le (S)-2,N-dihydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,32 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de 2-propanol, on ajoute 0,26 g d'hydroxyde de potassium solide. Une suspension se forme. Après deux heures d'agitation à une température voisine de 25°C, une solution de 0,4 g de (3S,6R)-6-[(S)-2,2-diméthyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl]-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadécane dans 5 cm<sup>3</sup> de 2-propanol est ajoutée goutte à goutte à la suspension précédente. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange est concentré sous pression réduite (13 kPa) puis repris par 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. L'insoluble est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite (13 kPa). Le solide obtenu est repris par 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, essoré et lavé par 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. Après séchage à l'air, on obtient 0,6 g de (S)-2, N-dihydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diaza-cyclopentadéc-6-yl]acétamide sous forme d'un solide crème fondant à 100-120°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

. De 0,80 à 1,00 (mt : 6H) ; de 0,95 à 1,65 (mt : 16H) ; de 1,85 à 2,05 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,84 et 3,07 (2 s : 3H en totalité) ; 3,74 (mt : 1H) ; 4,20 (mf : 0,8H) ; 4,55 et 4,80 (2 t, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 5,04 et 5,10 (2 d, respectivement J = 8 Hz et J = 8,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,50 et 7,82 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,80 (mf : 1H) ; 10,59 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-6-[(S)-2,2-diméthyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl]-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadécane peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,8 g d'acide (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique dans 16 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 16 cm<sup>3</sup> de 2,2-diméthoxypropane, on ajoute 33 mg de chlorure de tosyle. La solution est agitée 18 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 0,4 g de (3S,6R)-6-[(S)-2,2-diméthyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl]-3-

isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadécane sous forme d'une meringue crème utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice (éluant : acétate d'éthyle) = 0,8

C L'acide (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,59 g de (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétate de tert-butyle dans 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée 24 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris par 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, la phase organique lavée successivement par deux fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau puis par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le solide obtenu est repris par 5 cm<sup>3</sup> de pentane, essoré et lavé par deux fois 5 cm<sup>3</sup> de pentane. On obtient ainsi 0,17 g d'acide (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]acétique sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 383K, δ en ppm) : 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 1,05 à 1,70 (mt : 16H) ; 1,99 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mf étalé : 1H) ; 2,67 (mt : 1H) ; 3,04 (mf : 3H) ; de 3,90 à 4,30 (mf étalé : 1H) ; 3,98 (d, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 4,60 à 4,80 (mf : 1H) ; de 7,40 à 7,65 (mf étalé : 1H).

D Le (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,65 g d'un mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-èn-6-yl]acétates de tert-butyle dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute 65 mg de palladium à 10 % sur charbon. La suspension est agitée pendant 4 heures sous 180 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C. Après purge à l'argon, la suspension est filtrée sur un lit de célite et rincée par deux fois 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 0,52 g de (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétate de tert-butyle sous forme d'un solide ivoire fondant à 138°C.

E Le mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 0,7 g de (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl] carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans  
5 400 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane stabilisé sur éthanol et préalablement séché sur tamis moléculaire de 4 A est dégazée pendant 1 heure par barbotage d'argon. On additionne alors 0,05 g de dichlorure de benzyldène-bis(tricyclohexylphosphine)ruthénium et on agite la solution pendant 20 heures à une température voisine de 20°C sous barbotage d'argon. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est  
10 purifié par chromatographie sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] et on obtient 0,65 g d'un mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile couleur chamois utilisée telle quelle pour les étapes ultérieures.

15 Rf CCM silice [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,4.

F Le (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : 0,55 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide est dissout dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau ; on ajoute 3 cm<sup>3</sup> d'une solution  
20 aqueuse normale d'hydroxyde de sodium et on extrait la phase aqueuse par trois fois 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle ; les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 0,47 g de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-ényl-butyramide sous forme d'une huile incolore que l'on utilise directement.

25 A une solution de 0,41 g de (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle dans 8 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute l'huile obtenue précédemment diluée dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et la solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa) et on obtient 0,7 g de (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile  
30 caramel.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,6



G Le (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : 0,71 g de (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle est dissout dans 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. On ajoute une solution de 0,75 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau et le mélange est agité vigoureusement pendant 18 heures. Après décantation de la phase étherée, la phase aqueuse est extraite par deux fois 15 cm<sup>3</sup> de d'oxyde de diéthyle ; les phases étherées réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 0,42 g de (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une huile caramel utilisée telle quelle pour les étapes ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,9.

H Le (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 6,45 cm<sup>3</sup> de diisopropylamine dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à une température voisine de 0°C, sont ajoutés goutte à goutte à cette même température 17,3 cm<sup>3</sup> d'une solution de n-butyllithuim 2,5M dans les hexanes. Après 15 minutes d'agitation à cette température, le mélange est refroidi au voisinage de -78°C et une solution de 5 g de 2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle-(R) dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est ajoutée à cette même température. Après 45 minutes d'agitation au voisinage de -78°C, une solution de 2,2 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte à cette température. Après 30 minutes d'agitation, on laisse revenir la température au voisinage de 20°C pendant 1 heure. Le mélange est ensuite refroidi au voisinage de -78°C et 250 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique est ajoutée. Le mélange est extrait par trois fois 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 5,85 g de (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle sous forme d'une huile caramel.

#### Exemple 15

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,52 g de (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,35 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,25 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1,3-

diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 224°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

5 . De 0,95 à 1,70 (mt : 14H) ; 1,17 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; 1,96 (dd,  $J = 14$  et 8 Hz : 1H) ; 2,14 (dd,  $J = 14$  et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,68 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,27 (t très large,  $J = 12,5$  Hz : 0,8H) ; 4,97 (mt : 1H) ; 8,10 et 8,22 (2 d,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 8,67 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,71 et 10,33 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

10 B Le (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,52 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 50 mg d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon, hydraté à 50%, dans 20 cm<sup>3</sup>  
15 d'éthanol. On obtient ainsi, 0,52 g de (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut  
20 être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 1,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques, de 0,54 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,31 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,88 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On  
25 obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 0,55 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 2,05 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle et de 5,5 cm<sup>3</sup> d'acide

trifluoroacétique dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 1,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'une huile violette utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 3,6 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,75 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2,9 dm<sup>3</sup> de  
10 dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes)], 2,05 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une huile violette utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 4,4 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,75 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylpropanamide, de 2,55 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4 g de chlorhydrate de 1-(3-  
20 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,95 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 3,6 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme  
25 d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylpropanamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4,9 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de  
30 18 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 18 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylpropanamide.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)éthyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 3,78 g

d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylaminopropanoïque, de 4,92 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 4,22 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 65 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient  
 5 ainsi, 4,93 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 16

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,9 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-  
 10 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,5 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,5 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 191°C.

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 - 10 :

. De 0,80 à 1,80 (mt : 27H) ; 1,96 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,10 (dd, J = 14 et 6,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,70 (mt : 1H) ; 2,80 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,27 (t large, J = 12,5 Hz : 0,9H) ; 4,97 (mt : 1H) ; 8,00 et 8,17 (2 d, J = 9,5  
 20 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,94 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,71 et 10,34 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,2 g d'un mélange des Z et E  
 25 (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,12 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 50cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 0,9 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-  
 30 yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,4 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques, de 0,78 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,4 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,29 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 1,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,26.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 3,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle et de 7,1 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,4 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,85 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3,5 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 3,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-cyclohexylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,35

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 2,7 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,3 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-cyclohexylpropionamide, de 1,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,4 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,8 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,46.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-cyclohexylpropionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 15 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 3,3 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-cyclohexylpropionamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 7,5 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-cyclohexylpropionique, de 4 g de méthyl(pent-4-ényl)amine, de 5,8 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 120 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-cyclohexyléthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 17

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,3 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,79 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange  
5 de 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,55 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 224°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 85 - 15 :

10 . 0,91 et 0,97 (2 s : 9H en totalité) ; de 1,00 à 1,70 (mt : 14H) ; 2,00 (dd, J = 14,5 et 8 Hz : 1H) ; 2,15 (dd, J = 14,5 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,55 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 2,86 (mt : 1H) ; 4,34 (t dédoublé, J = 12,5 et 3 Hz : 0,85H) ; de 4,85 à 4,95 et 4,88 (respectivement mt et d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,67 et 7,81 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,64 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en  
15 totalité) ; 9,72 et 10,31 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-  
20 2-yloxy]acétamides et de 0,18 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,3 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme  
25 d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-  
30 én-6-yl)acétiques, de 1,5 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,88 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,7 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice

[éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,9 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue verdâtre utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 5 D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 5,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle et de 13 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi  
10 4,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit  
15 à l'exemple 1E, mais à partir de 6,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 1 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 5 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 5,3 g  
20 d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une huile violacée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)] = 0,36

- F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 5,26 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3,3-diméthylbutyramide, de 3,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,6 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,47 g d'hydrate de  
30 1-hydroxybenzotriazole dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99,25/0,75 en volumes)], 6,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de



tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3,3-diméthylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6,8 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 30 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3,3-diméthylbutyramide sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,35 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3,3-diméthylbutyrique, d'oxalate de 5,68 g de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 5,31 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,24 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99,5/0,5 en volumes)], 6,9 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2,2-diméthylpropyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### Exemple 18

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,3 g de (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,68 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,8 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 214°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 85 - 15 :

. De 0,95 à 1,65 (mt : 14H) ; 1,95 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,07 (dd, J = 14 et 6 Hz : 1H) ; 2,36 (d très large, J = 12,5 Hz : 1H) ; de 2,65 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,68 et 2,74 (2 s : 3H en totalité) ; 2,91 (dd, J = 14 et 7 Hz : 1H) ; 3,17 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 4,26 (t très large, J = 12,5 Hz : 0,85H) ; 5,17 (mt : 1H) ; de 6,95 à 7,15 (mt : 3H) ;

7,34 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,57 et 7,68 (2 d large, J = 8 Hz : 1H en totalité) ; 8,24 et 8,47 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,68 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,74 et 10,36 (respectivement mf et s large : 1H en totalité) ; 10,74 et 10,80 (2 s larges : 1H en totalité).

5     B       Le (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,18 g d'hydroxyde de  
10   palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,7 g de (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-  
15   tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C       Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,8 g d'un mélange des  
acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-  
20   diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 2,1 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 3,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur  
colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 2,4 g  
25   d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous  
forme d'une meringue verdâtre utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D       Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à  
30   l'exemple 1D, mais à partir de 9,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de  
tert-butyle et de 19,7 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 85 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 7,9 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-

indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 10,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,6 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 6 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 9,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-indolylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 5,3 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 7 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-2-(3-indolyl)propionamide, de 3,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,6 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 10,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(3-indolyl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 8,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 30 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 7,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(3-indolyl)propionamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 7 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3-indolyl)propionique, d'oxalate de 5,7 g de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 5,3 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 8,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(3-indolyl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 19

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,7 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,43 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et 25 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-(2-méthylpropyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères :

. De 0,80 à 1,00 (mt : 6H) ; de 1,00 à 2,30 (mt : 15H) ; de 2,50 à 2,70 et 2,59 (respectivement mt et d très large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 2,70 à 2,90 (mt : 1H) ; 2,81 - 2,98 et 3,07 (3 s : 3H en totalité) ; de 4,10 à 4,40 et 4,17 (respectivement mt et t large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 4,70 à 5,10 (mt : 1H) ; de 5,20 à 5,50 (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,25 et 8,36 (respectivement mt et d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,67 et 8,95 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,74 et 10,35 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 6,9 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 2,3 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,3 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 4,1 g de

chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 2,7 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 19,8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 85 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 6,99 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,33

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 9 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-3-méthylbutyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,6 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 6 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,33

E Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-3-méthylbutyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 5,3 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-méthylpentanamide, de 3,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,6 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après

purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 9 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-méthylbutyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-méthylpentanamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6,8 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 30 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 5,42 g de  
10 chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-méthylpentanamide sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,3 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-méthylpentanoïque, d'oxalate de 5,7 g de  
15 méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 5,3 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 6,8 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-  
20 4-énylcarbamoyl)-3-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 20

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,6 g de (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-  
25 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 1 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 60 cm<sup>3</sup> de méthanol et 50 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,45 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 226°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux  
30 rotamères dans les proportions 85 - 15 :

. 0,87 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,92 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,70 (mt : 17H) ; 1,97 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,13 (dd, J = 14 et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt :

1H) ; 2,70 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,05 (2 s : 3H en totalité) ; 4,27 (t très large, J = 12,5 Hz : 0,85H) ; 4,96 (mt : 1H) ; 8,00 et 8,15 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,64 et 8,94 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,71 et 10,31 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

- 5     B       Le (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,18 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,7 g de (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(2-méthylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,4

### Exemple 21

- A       En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,31 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 18 cm<sup>3</sup> de méthanol et 18 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,16 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-{3-[(S)-1-méthylpropyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 228°C.
- 25    Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères :

- . De 0,70 à 0,90 (mt : 6H) ; de 1,00 à 2,30 (mt : 15H) ; de 2,55 à 2,70 et 2,61 (respectivement mt et dmt, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 2,75 à 2,95 (mt : 1H) ; 2,85 - 3,00 et 3,08 (3 s : 3H en totalité) ; de 4,10 à 4,40 et 4,20 (respectivement mt et t très large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 4,50 à 4,75 et 4,67 (respectivement mt et t, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; de 5,20 à 5,50 (mt : 2H) ; 7,97 - 8,15 et 8,34 (3 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,66 (mf : 1H) ; 9,75 et 10,35 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,4 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques, de 0,87 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,42 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,7 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 2,9 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle et de 7 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 35 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,4 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 3,7 g de (R)-3-{N-[(1S,2S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-2-méthylbutyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,68 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2,7 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 2,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,76



E Le (R)-3-{N-[(1S,2S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 3,37 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,45 g de chlorhydrate de (2S,3S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide, de 1,95 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,09 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,75 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 110 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 3,7 g de (R)-3-{N-[(1S,2S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le chlorhydrate de (2S,3S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4,35 g de (1S,2S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 14 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 14 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 3,7 g de chlorhydrate de (2S,3S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide sous forme d'une huile rose utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (1S,2S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 3,47 g d'acide (2S,3S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylpentanoïque, de 3,7 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 4,35 g de (1S,2S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 22

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,25 g de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,123 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange

de 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 90 mg de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

- 5 . 0,38 (d, J = 6,5 Hz : 2,4H) ; 0,72 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,86 (d, J = 6,5 Hz : 0,6H) ; de 1,05 à 1,70 (mt : 14H) ; de 1,90 à 2,10 (mt : 2H) ; de 2,10 à 2,30 (mt : 1H) ; de 2,70 à 2,85 (mt : 2H) ; de 4,30 à 4,45 (mt : 3H) ; 5,22 (d large, J = 17 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 8,31 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,63 (mf : 1H) ; 10,34 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-  
10 N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,03 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par  
15 chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)], 250 mg de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut  
20 être préparé de la manière suivante : une solution de 0,7 g de (R)-N1-[(S)-1-(N-benzyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]-2-pent-4-ényl-N4-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]succinamide dans 600 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est dégazée pendant 30 minutes par barbotage d'argon. On ajoute ensuite 0,25 g de dichlorure de  
25 benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium et agite pendant 20 heures sous atmosphère d'argon à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)], 0,3 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-benzyl-  
30 2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'huile brune.

D Le (R)-N1-[(S)-1-(N-benzyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]-2-pent-4-ényl-N4-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]succinamide peut être obtenu de la

manière suivante : à une solution de 0,5 g d'acide (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-{[N-(RS)-  
 tétrahydropyran-2-yloxy-carbamoyl]méthyl}hept-6-énoylamino]butyrique dans  
 10 cm<sup>3</sup> de DMF, on ajoute successivement, 509 mg de hexafluorophosphate de O-(7-  
 azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium, 176 mg d'hydrate de 1-  
 5 hydroxybenzotriazole et 0,69 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine. Le mélange est agité 5  
 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 245 mg de N-pent-4-  
 énylbenzylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à une température  
 voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est  
 dissout dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et la phase organique est lavée  
 10 successivement par 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure de  
 sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite  
 (13 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice [éluant :  
 dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)]. On obtient ainsi 0,8 g de (R)-N1-  
 [(S)-1-(N-benzyl-N-pent-4-ényl-carbamoyl)-2-méthylpropyl]-2-pent-4-ényl-N4-  
 15 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]succinamide sous forme d'une huile orangée utilisée  
 telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E L'acide (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-{[N-(RS)-tétrahydropyran-2-  
 yloxy-carbamoyl]méthyl}hept-6-énoylamino]butyrique peut être obtenu de la manière  
 suivante : à une solution de 9,6 de (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-{[N-(RS)-tétrahydropyran-  
 20 2-yloxy-carbamoyl]méthyl}hept-6-énoylamino]butyrate de méthyle dans 100 cm<sup>3</sup> de  
 méthanol, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 1,59 g d'hydroxyde de potassium. Le mélange  
 réactionnel est agité pendant 8 jours à une température voisine de 20°C puis  
 concentré à 50 cm<sup>3</sup> sous pression réduite. Le résidu est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et la  
 phase aqueuse lavée par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis acidifiée à un pH  
 25 voisin de 2 par addition d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique et  
 extraite par trois fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les extraits organiques sont  
 réunis, lavés par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec  
 sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 5,6 g d'acide (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-  
 {(S)-1-(N-benzyl-N-pent-4-ényl-carbamoyl)-2-méthylpropyl]-2-pent-4-ényl-N4-  
 30 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]succinamide sous forme d'une meringue blanche.

F Le (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-{[N-(RS)-tétrahydropyran-2-  
 yloxy-carbamoyl]méthyl}hept-6-énoylamino]butyrate de méthyle peut être préparé  
 comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 12 g d'acide (R)-N-[(S)-1-  
 méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]-2-pent-4-énysuccinamique, de 4,33 g de (RS)-O-  
 35 (tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,7 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole

et de 7,69 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 9,6 g de (S)-3-méthyl-2-[(R)-2-{[N-(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy-carbamoyl]méthyl}hept-6-énoylamino]butyrate de méthyle.

G L'acide (R)-N-[(S)1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]-2-pent-4-énysuccinamique peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 13,5 g de (R)-N-[(S)1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]succinamate de tert-butyle et de 37,5 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 12 g d'acide (R)-N-[(S)1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]-2-pent-4-énysuccinamique sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (R)-N-[(S)1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]-2-pent-4-énysuccinamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 9,69 g de (R)-2-pent-4-énysuccinate acide de 4-tert-butyle, de 6,71 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3-méthylpropionate de méthyle, de 6,18 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 8,43 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 2,97 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 13,5 g de (R)-N-[(S)1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropyl]-2-pent-4-énysuccinamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

I La N-pent-4-énylbenzylamine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 5 g de N-benzylpent-4-énamide dans 300 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle on ajoute 1,58 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 heures puis refroidi à une température voisine de 0°C. On ajoute alors 3 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis goutte à goutte 18,5 cm<sup>3</sup> d'eau, 18,5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium et 18,5 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange est encore agité 15 minutes à une température voisine de 0°C puis filtré sur célite. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et la phase organique est extraite successivement par 27 cm<sup>3</sup> puis 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique puis 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Les phases aqueuses réunies sont lavées par 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, amenées à un pH voisin de 9 par addition de 37 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium et extraites par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Les extraits organiques réunis

sont lavés par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 3,73 g de N-pent-4-énylbenzylamine sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- J Le N-benzylpent-4-énamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 5,26 cm<sup>3</sup> d'acide 4-penténoïque dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute goutte à goutte, en 15 minutes, à une température voisine de 20°C, 4,42 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle. On ajoute ensuite une goutte de diméthylformamide puis agite pendant 4 heures. On ajoute encore une goutte de diméthylformamide puis coule en 30 minutes le mélange ainsi obtenu sur une solution de 5,52 cm<sup>3</sup> de benzylamine et de 7,03 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. La phase organique est lavée successivement par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, 50 cm<sup>3</sup> d'eau, deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium puis 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 9 g de N-benzylpent-4-énamide sous forme de solide crème.

### Exemple 23

- A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,54 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,6 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylsulfanypropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C.

- 25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de rotamères dans les proportions 90/10 :

- . 0,81 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 0,87 (d, J = 7 Hz : 3H) ; de 1,00 à 2,30 (mt : 14H) ; 2,05 et 2,09 (2 s : 3H en totalité) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 2H) ; de 2,60 à 2,90 (mt : 3H) ; 2,99 (mt : 1H) ; de 4,00 à 4,20 (mt : 2H) ; de 4,35 à 4,50 et 4,49 (respectivement mt et t, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; 7,97 et 8,38 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,63 (mf étalé : 1H) ; 10,33 (mf : 1H).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-

yl oxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 1,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,492 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,284 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,805 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (98/2 en volumes)], 1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yl oxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 3,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 6,8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)], 1,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 4,4 g de (R)-3-(N-[(S)-1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl]carbamoyl)oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,72 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 3,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-méthylthiopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le (R)-3-(N-[(S)-1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl]carbamoyl)oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à

l'exemple 1F, mais à partir de 2,67 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide, de 1,55 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,11 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,8 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4,4 g de (R)-3-(N-((S)-1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl)carbamoyl)oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4 g de (S)-N-{1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl}carbamate de tert-butyle dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 15 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 3,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-{1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl}carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 3,26 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylbutyrique, de 2,86 g de (4-pentényl)-3-méthylthiopropylamine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 4 g de (S)-N-{1-[N-(3-méthylthiopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl]-2-méthylpropyl}carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

I La (pent-4-ényl)-3-méthylthiopropylamine peut être préparée comme décrit à l'exemple 22I, mais à partir de 7,8 g de N-(3-méthylthiopropyl)-4-penténamide et de 2,5 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 300 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi, 5,47 g de (pent-4-ényl)-3-méthylthiopropylamine sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

J Le N-(3-méthylthiopropyl)-4-penténamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 22J, mais à partir de 4,86 cm<sup>3</sup> d'acide 4-penténoïque, de 4,08 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, de 6,48 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 5 g de 3-méthylthiopropylamine dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 7,8 g de N-(3-méthylthiopropyl)-4-penténamide sous forme d'une huile jaune claire utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### Exemple 24

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,9 g de (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,33 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, après libération du paratoluènesulfonate par une solution aqueuse à 10% en hydrogénocarbonate de sodium, 0,45 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 225°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 85 - 15 :

. 0,83 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J = 7 Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,70 (mt : 15H) ; 1,82 (mf : 1H) ; 1,99 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,07 (mt : 1H) ; 2,14 (dd, J = 14 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,31 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,37 (mt : 4H) ; de 2,65 à 2,80 (mt : 2H) ; 3,07 (mt : 1H) ; 3,60 (t, J = 4,5 Hz : 4H) ; 3,96 (mt : 1H) ; 4,20 (mt : 0,85H) ; 4,46 et 4,63 (respectivement t et t large, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,87 et 8,20 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,72 et 10,34 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,14 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, 1,2 g de (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.



C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 3,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,996 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,574 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,63 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)], 2,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue crème utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl] acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 6,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 12,25 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (90/10 en volumes)], 3,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 7 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyle)-2-méthylpropyl]carbamoyle} oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,05 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 5 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 6,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholinopropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 4,12 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 6,6 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide, de 4,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,26 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,15 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 7 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 7 g de (S)-N-[1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 25 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 6,6 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylbutyrique, d'oxalate de 5,4 g de (3-morpholinopropyl)(pent-4-ényl)amine, de 5,18 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (75/5 en volumes)], 7 g de (S)-N-[1-(N-(3-morpholinopropyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

I La (pent-4-ényl)-3-morpholinopropylamine peut être préparée comme décrit à l'exemple 22I, mais à partir de 6,3 g de N-3-morpholinopropyl-4-penténamide et de 1,67 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 300 cm<sup>3</sup> d'oxyde de

diéthyle. On obtient ainsi, 4 g de (pent-4-ényl)-3-morpholinopropylamine sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

J Le N-(3-morpholinopropyl)pent-4-énamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 22J, mais à partir de 5,26 cm<sup>3</sup> d'acide 4-penténoïque, de 4,41 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, de 7,03 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 7,45 cm<sup>3</sup> de 3-morpholinopropylamine dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 6,3 g de N-(3-morpholinopropyl)pent-4-énamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 25

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 220 mg de (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,11 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, après libération du paratoluènesulfonate par une solution aqueuse décimale d'hydroxyde de sodium et chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 20 mg de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

. 0,35 (d, J = 6,5 Hz : 2,4H) ; 0,71 (d, J = 6,5 Hz : 2,4H) ; 0,75 (d, J = 6,5 Hz : 0,6H) ; 0,85 (d, J = 6,5 Hz : 0,6H) ; de 1,05 à 1,65 (mt : 14H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,17 (dd, J = 14,5 et 6,5 Hz : 1H) ; de 2,70 à 2,90 (mt : 2H) ; 4,04 et 4,44 (2 d, respectivement J = 15,5 Hz et J = 18 Hz : 1H en totalité) ; de 4,30 à 4,50 (mt : 1H) ; de 4,30 à 4,50 et 4,33 (respectivement mt et t, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 5,09 et 5,24 (2 d, respectivement J = 15,5 Hz et J = 18 Hz : 1H en totalité) ; 7,37 et 7,42 (respectivement mt et dd, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 7,70 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,05 et 8,42 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; de 8,45 à 8,60 (mt : 2H) ; de 8,50 à 8,90 (mf très étalé : 1H) ; 9,75 et 10,37 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,9 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-

6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,122 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon, hydraté à 50%, dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, 0,27 g de (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme  
5 d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,7 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-  
10 diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,843 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,486 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,38 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)], 0,59g d'un  
15 mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une huile orange utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme  
20 décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 6,32 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 2,7 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-  
25 yl]acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 3,4 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de  
30 tert-butyle, de 0,56 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3,5 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 3 g d'un mélange des Z et E

(3S,6R)-2-[3-isopropyl-1-(3-pyridylméthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 2,67 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,8 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide, de 3,1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,11 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,86 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 5,4 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4 g de (S)-N-[1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 3,8 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide sous forme d'une huile orange utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 3,26 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylbutyrique, de 2,91 g de (3-pyridylméthyl)(pent-4-ényl)amine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,01 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 4 g de (S)-N-[1-(N-(3-pyridylméthyl)-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

I La (pent-4-ényl)(3-pyridylméthyl)amine peut être préparée comme décrit à l'exemple 22I, mais à partir de 1,9 g de N-(3-pyridylméthyl)pent-4-énamide et de 0,4 g d'hydruure double de lithium et d'aluminium dans 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et d'une deuxième expérience conduite avec 3,3 g de N-(3-pyridylméthyl)pent-4-énamide et 0,8 g d'hydruure double de lithium et d'aluminium dans 150 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi, 4 g de (pent-4-ényl)(3-pyridylméthyl)amine sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

J Le N-(3-pyridylméthyl)pent-4-énamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 22J, mais à partir de 5,26 cm<sup>3</sup> d'acide 4-penténoïque, de 4,41 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, de 7,03 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 7,45 cm<sup>3</sup> de 3-pyridylméthylamine dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] de deux expériences réunies, 3 g de N-(3-pyridylméthyl)pent-4-énamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 26

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,72 g de (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,4 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et 25 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,5 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 140°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 - 10 :

. De 0,95 à 1,65 (mt : 14H) ; de 1,80 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,36 (d très large, J = 12,5 Hz : 1H) ; 2,62 et 2,64 (2 s : 3H en totalité) ; 2,74 (mt : 1H) ; 3,30 (dd, J = 14 et 7 Hz : 1H) ; 3,47 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 4,21 (t très large, J = 12,5 Hz : 0,85H) ; 5,27 (mt : 1H) ; de 7,25 à 8,50 (mt : 7H) ; 8,62 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,71 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,77 et 10,36 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé

comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 85 mg d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon, hydraté à 50%, dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient  
5 ainsi, 0,83 g de (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanc cassé utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut  
10 être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,25 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,84 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,48 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,38 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 45 cm<sup>3</sup> de  
15 dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 1,45 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue blanc cassé utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 3,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 6,7 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane.  
20 On obtient ainsi 2,85 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une masse collante brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme  
30 décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 5,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,82 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes)], 3,3 g

d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(1-naphtylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue verte utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 2,77 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 3,8 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(1-naphtyl)propionamide, de 1,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 2,63 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,62 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 95 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 5,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,46.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(1-naphtyl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 4,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 12 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 12 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 3,8 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-(1-naphtyl)propionamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(1-naphtyl)propionique, de 3,93 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libéré par une solution normale d'hydroxyde de sodium, de 3,64 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,86 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 4,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-(1-naphtyl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.



Exemple 27

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,1 g de (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,68 g de paratoluènesulfonate de pyridine  
5 dans un mélange de 45 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,4 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 211°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 383°K, δ en ppm) : de 1,15 à 1,75 (mt : 14H) ; 2,10 (dd, J = 15 et 8 Hz : 1H) ; 2,36 (dd, J = 15 et  
10 7 Hz : 1H) ; de 2,55 à 2,90 (mf étalé : 1H) ; de 2,80 à 2,95 (mt : 1H) ; 2,87 (s : 3H) ; de 4,10 à 4,50 (mf étalé : 1H) ; 6,20 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; de 7,00 à 7,45 (mt : 4H) ; de 8,05 à 8,40 (mf étalé : 1H) ; 8,17 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; de 9,40 à 10,30 (mf très étalé : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-  
15 tétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,18 g d'hydroxyde de palladium à 20 %  
20 sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (92,5/7,5 en volumes)], 1,3 g de (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle  
quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-  
25 1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 6,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,9 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-  
30 yl)hydroxylamine, de 1,1 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 3,5 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 1,9 g

d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 7,4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 16,5 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 6,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 9,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,6 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 6 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 7,4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(3-fluorophényl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 5,3 g de (R)-2-pent-4-énysuccinate acide de 4-tert-butyle, de 6,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-2-(3-fluorophényl)acétamide, de 3,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,6 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 9,5 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-2-(3-fluorophényl)acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 7,6 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 30 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 6,5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-2-(3-fluorophényl)acétamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 6,2 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-(3-fluorophényl)acétique, de 5,7 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 5,3 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 7,6 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-1-(3-fluorophényl)méthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-(3-fluorophényl)acétique peut être préparé comme décrit par R.T. Shuman et coll., J. Med. Chem., 36, 314-9 (1993).

### Exemple 28

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,65 g de (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,37 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient, 395 mg de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 :

. 0,83 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,80 (mt : 14H) ; 1,16 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 1,24 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 1H) ; 1,97 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,14 (dd, J = 14 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 2,82

(mt : 1H) ; 3,93 (mt : 1H) ; 4,26 et 4,40 (2 mts : 1H en totalité) ; 4,59 et 4,67 (respectivement t large et t, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,82 et 8,03 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 (s large : 1H) ; 9,72 et 10,32 (2 s larges : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-  
5 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,76 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,1 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon, hydraté à 50%, dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, 0,65 g de (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-  
10 2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanchâtre utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut  
15 être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 0,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques, de 0,222 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,122 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,345 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On  
20 obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)], 0,76 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 1,8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle et de 3,85 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 0,6 g d'un  
30 mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 4 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,72 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98,5/1,5 en volumes)], 1,8 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1,3-diisopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 4,52 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 4,9 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-isopropyl-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide, de 2,81 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 3,83 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,35 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 4 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-isopropyl-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6 g de (S)-N-[1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 37 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 37 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 4,9 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-isopropyl-N-pent-4-ényl-3-méthylbutyramide sous forme d'une huile orange utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,43 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylbutyrique, de 5,43 g d'oxalate de isopropyl(pent-4-ényl)amine, de 5,27 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,86 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient

ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 6 g de (S)-N-[1-(N-isopropyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylpropyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 5 I L'oxalate d'isopropyl(pent-4-ényl)amine peut être préparé de la manière suivante : une solution de 48,5 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine et de 12,5 g de 1-bromo-4-pentène dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol est chauffée pendant 24 heures à une température voisine de 100°C. Après retour à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 82 cm<sup>3</sup> d'une  
10 solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium et extrait par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et on ajoute goutte à goutte une solution de 7 g d'acide oxalique dans  
15 200 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solide est séparé par filtration et rincé par deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et séché sous pression réduite (13 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 13 g d'oxalate d'isopropyl(pent-4-ényl)amine sous forme d'un solide crème fondant à 154°C.

20 Exemple 29

- A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,61 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,26 g  
25 d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-butyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 223°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères :

- 30 . De 0,80 à 0,95 (mt : 3H) ; de 1,00 à 2,35 (mt : 18H) ; de 2,50 à 2,70 et 2,59 (respectivement mt et d large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 2,70 à 2,90 (mt : 1H) ; 2,81 - 2,83 - 2,95 et 3,05 (4 s : 3H en totalité) ; de 4,10 à 4,40 et 4,18 (respectivement mt et t large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 4,60 à 5,00 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,50

(mt : 2H) ; de 8,15 à 8,30 et 8,48 (respectivement mt et d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,70 (mf : 1H) ; 9,77 et 10,37 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être  
5 préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 3,45 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques, de 1,26 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,73 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,06 g de chlorhydrate de 1-(3-  
10 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 65 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 2,2 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-  
tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une masse collante jaune utilisée  
15 telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple  
1D, mais à partir de 4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle et de 9,8 cm<sup>3</sup> d'acide  
20 trifluoroacétique dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 3,45 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques sous forme d'une masse collante marron  
utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit  
25 à l'exemple 1E, mais à partir de 5,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,97 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 3,5 dm<sup>3</sup> de  
dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur  
30 colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 puis 60/40 en volumes)], 3,6 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une huile verte  
utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 4,73 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 4,86 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylhexanamide, de 2,74 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,49 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminobutyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,05 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 165 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 5,3 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylhexanamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6,1 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 6,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-énylhexanamide sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 4,63 g d'acide (S)-2-tert-butoxycarbonylaminopentanoïque, de 4,92 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 4,6 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 6,1 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)pentyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile légèrement jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 30

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,09 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,7 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,6 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 208°C.



Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 - 10 :

5 . 0,87 (t,  $J = 7$  Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,75 (mt : 18H) ; 1,96 (dd,  $J = 14$  et 8 Hz : 1H) ; 2,13 (dd,  $J = 14$  et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,70 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,28 (t très large,  $J = 12,5$  Hz : 0,9H) ; 4,87 (mt : 1H) ; 8,04 et 8,21 (2 d,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité) ; 8,68 et 8,98 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,75 et 10,35 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 10 1B, mais à partir de 1,25 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,12 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, 1,15 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les 15 synthèses ultérieures.

### Exemple 31

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,90 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,55 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 40 cm<sup>3</sup> de méthanol et 40 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,44 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 208°C.

25 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 - 10 :

30 . 0,87 (t,  $J = 7$  Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,75 (mt : 20H) ; 1,95 (dd,  $J = 14$  et 8 Hz : 1H) ; 2,12 (dd,  $J = 14$  et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,70 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,28 (t très large,  $J = 12,5$  Hz : 0,9H) ; 4,85 (mt : 1H) ; 8,04 et 8,21 (2 d,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité) ; 8,69 et 8,99 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,74 et 10,35 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

8,21 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,69 et 8,99 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,74 et 10,35 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-propyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,11 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, 0,93 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-3-butyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 32

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,55 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,34 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-{3-[(R)-1-méthylpropyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétamide sous forme d'une poudre blanche fondant à 240°C.

20 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères :

. De 0,80 à 0,95 (mt : 6H) ; de 0,95 à 2,25 (mt : 15H) ; de 2,55 à 2,75 et 2,62 (respectivement mt et d très large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 2,75 à 3,00 (mt : 1H) ; 2,85 - 3,00 et 3,07 (3 s : 3H en totalité) ; de 4,10 à 4,40 et 4,20 (respectivement mt et t large, J = 12,5 Hz : 1H en totalité) ; de 4,55 à 4,75 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; 8,00 - 8,15 et 8,36 (3 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; de 8,60 à 8,75 et 8,98 (respectivement mt et mf : 1H en totalité) ; 9,77 et de 10,30 à 10,45 (respectivement mf et mt : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-

2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques, de 1,57 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,91 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,57 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 1,54 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanc cassé utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 5,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle et de 12,5 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,4 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétiques sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 6,4 g de (R)-3-{N-[(1S,2R)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-2-méthylbutyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle, de 1,23 g de dichlorure de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 4,2 dm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (gradient de 70/30 à 50/50 en volumes)], 5,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}acétates de tert-butyle sous forme d'une masse collante verte utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le (R)-3-{N-[(1S,2R)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyle)-2-méthylbutyl]carbamoyle}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 5,23 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,37 g de chlorhydrate de (2S,3R)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide, de 3,04 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 4,97 g de chlorhydrate de 1-(3-

dichlorométhane], 6,4 g de (R)-3-{N-[(1S,2R)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le chlorhydrate de (2S,3R)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6,75 g de (1S,2R)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 22 cm<sup>3</sup> d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 22 cm<sup>3</sup> de dioxane. On obtient ainsi 5,9 g de chlorhydrate de (2S,3R)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-3-méthylpentanamide sous forme d'une huile légèrement rose utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (1S,2R)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5 g d'acide (2S,3R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-méthylpentanoïque, de 5,32 g d'oxalate de méthyl(pent-4-ényl)amine qui est libérée à la soude normale, de 4,98 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,18 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi, 6,75 g de (1S,2R)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-2-méthylbutyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### Exemple 33

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,82 g de (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,5 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et 25 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient 0,3 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-{1-méthyl-3-[(R)-2-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90 - 10 :

. De 0,80 à 0,95 (mt : 6H) ; de 1,00 à 1,55 (mt : 15H) ; 1,59 (mt : 1H) ; 1,81 (mt : 1H) ; 1,98 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,14 (dd, J = 14 et 6,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 2,82 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,31 (t dédoublé, J =

12,5 et 3 Hz : 0,9H) ; 4,64 et 4,76 (respectivement t et t large, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,88 et 8,14 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,96 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,72 et 10,33 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

- 5     B       Le                   (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-2-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,9 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-2-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,2 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 0,88 g de (3S,6R)-2-{1-méthyl-3-[(R)-2-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle  
10  
15    quelle dans les synthèses ultérieures.

#### Exemple 34

- A       En opérant comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 1,347 g de Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo)-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamide, de 0,85 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 20 cm<sup>3</sup> d'eau chauffés à une température voisine de 65°C pendant 5,5 heures, on obtient après concentration à sec sous pression réduite (13 kPa) et reprise par 30 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle 258,5 mg de Z (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl) acétamide, sous forme d'une poudre blanche  
20  
25    fondant à 244°C.

$\alpha_D = -53,9^\circ \pm 1$  (c = 0,5 / méthanol)

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de rotamères dans les proportions 85/15 :

- 0,83 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 0,88 (d, J = 7 Hz : 3H) ; de 1,00 à 2,30 (mt : 11H) ; 2,02 (dd, J = 14 et 8 Hz : 1H) ; 2,14 (dd, J = 14 et 6 Hz : 1H) ; 2,61 (d très large, J = 13 Hz : 1H) ; 2,83 (mt : 1H) ; 2,85 et 3,09 (2 s : 3H en totalité) ; 4,20 (t très large, J = 13 Hz : 0,85H) ; 4,51 et 4,65 (2 t, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 5,31 (mt : 1H) ; 5,43  
30

(mt : 1H) ; 8,01 et 8,36 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,67 et 8,97 (respectivement s large et mf : 1H en totalité) ; 9,76 et 10,36 (respectivement mf et s large : 1H en totalité).

B En opérant comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 1,21 g d'acide Z  
5 (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétique, de 0,50 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 0,2 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,82 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient 1,356 g de Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-  
10 diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C L'acide Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétique peut être préparé en opérant comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 1,471 g de Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-  
15 diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétate de tert-butyle et de 4 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient ainsi 1,21 g d'acide Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétique, sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être séparé sur silice imprégnée de nitrate d'argent. Ainsi, à une solution de 25 g de nitrate d'argent dans 800 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on additionne 800 cm<sup>3</sup> de gel de silice (230-400 mesh) agite, et assèche partiellement sous pression réduite (13 kPa), reprend au dichlorométhane,  
25 puis lave au dichlorométhane sur une colonne à chromatographie de 8 cm de diamètre. Sur cette colonne, on sépare par chromatographie flash [éluant : gradient de dichlorométhane/éthanol (de 100/0 à 95/5 en volumes)], 4,45 g du mélange des esters Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle préparés comme à l'exemple 1E. Les fractions contenant  
30 chaque isomère sont jointes et évaporées à sec sous pression réduite (13 kPa), reprises dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est réextraite par 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi respectivement 751 mg de E (3S,6R)-2-(3-

isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétate de tert-butyle sous forme d'une laque brune et 1,475 g de Z (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétate de tert-butyle sous forme d'un solide beige.

5 RMN isomère E :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange de rotamères dans les proportions 85/15 :

10 . 0,80 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; 0,86 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; de 1,00 à 2,20 (mt : 11H) ; 1,38 (s : 9H) ; 2,14 (dd,  $J = 16$  et 7 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,30 (mt : 1H) ; 2,64 (ddd,  $J = 13$  - 5 et 3 Hz : 1H) ; 2,80 et 2,99 (2 s : 3H en totalité) ; 2,89 (mt : 1H) ; 4,30 (t large,  $J = 13$  Hz : 0,85H) ; 4,54 (t,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; de 5,20 à 5,45 (mt : 2H) ; 8,02 et 8,22 (2 d,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité).

RMN isomère Z :

15 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange de rotamères dans les proportions 90/10 :

20 . 0,83 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; 0,87 (d,  $J = 7$  Hz : 3H) ; de 1,00 à 2,30 (mt : 11H) ; 1,39 (s : 9H) ; 2,15 (dd,  $J = 16$  et 7 Hz : 1H) ; 2,38 (dd,  $J = 16$  et 8 Hz : 1H) ; 2,61 (ddd,  $J = 13$  - 5 et 3 Hz : 1H) ; 2,81 (mt : 1H) ; 2,86 et 3,06 (2 s : 3H en totalité) ; 4,19 (t large,  $J = 13$  Hz : 0,9H) ; de 4,45 à 4,60 et 4,60 (respectivement mt et t,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité) ; 5,30 (mt : 1H) ; 5,42 (mt : 1H) ; 8,03 et 8,45 (2 d,  $J = 9,5$  Hz : 1H en totalité).

25 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

30 Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants

ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

5 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

10 Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

15 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

25 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une  
30 granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des



- infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre
- 5 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

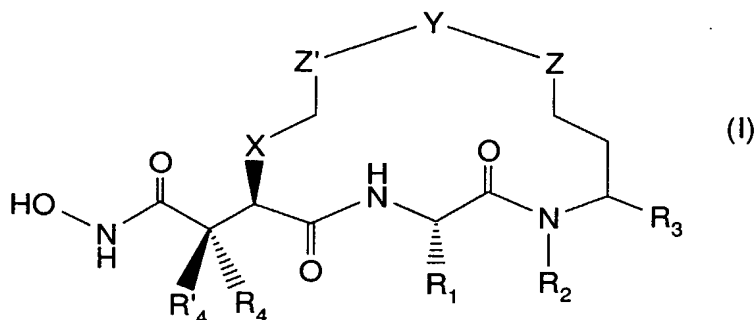
#### EXEMPLE

- On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage
- 10 parentéral comprenant :

- (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl) acétamide ..... 125 mg
- glucose ..... qsp 2,5 %
- hydroxyde de sodium ..... qsp pH = 4-4,5
- 15 • eau ppi ..... qsp 20 ml

REVENDICATIONS

- 1 - Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique de formule générale :



dans laquelle

- 5        - Y est un radical -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH=CH- et
- Z et Z' représentent -CH<sub>2</sub>- ou bien
- Y-Z ou Y-Z' représentent -CH=CH- et Z' ou Z sont définis comme ci-dessus,
- X représente -CH<sub>2</sub>- ou un atome d'oxygène ou de soufre
- 10       - R<sub>1</sub> est un radical phényle non substitué ou substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou un radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaîons, hétérocyclyle mono ou bicyclique à 5 à 10 chaîons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par
- 15       hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un radical alcoyloxycarbonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoyloxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, phényle non substitué ou substitué
- 20       (par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, alcoyloxy, méthylènedioxy, benzyloxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou par un radical naphthyle, cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaîons, hétérocyclyle mono ou bicyclique, à 5 à 10 chaîons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et
- 25       éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino,

alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou par un radical benzyloxy],

5       – R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle éventuellement substitués (par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxy, alcoylthio, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),

10       – R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy-carbonyl, carbamoyl, alcoylcarbamoyl ou dialcoylcarbamoyl, ou bien

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocycle azoté à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué, par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou hydroxy,

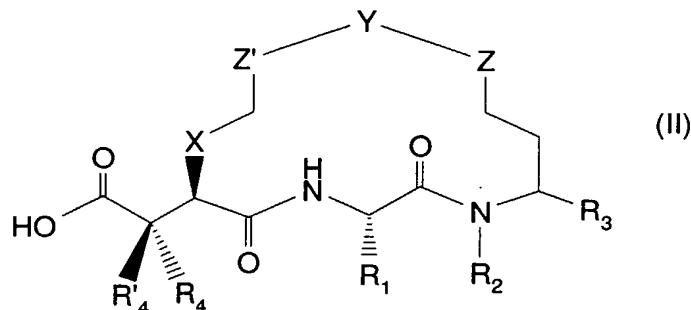
15       – R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoyloxy,

20       étant entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent et lorsque R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont différents, ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges.

2-   Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce que Y, Z et Z' sont définis comme précédemment, X représente -CH<sub>2</sub>-

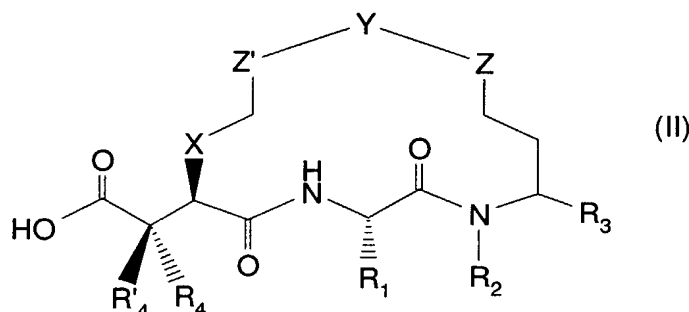
25       R<sub>1</sub> est un radical phényle non substitué ou substitué (par benzyloxy ou halogéno), ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, benzyloxy-carbonylamino, phényle non substitué ou substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou acylamino) ou par un radical naphtyle, cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique, à 5 à  
30       10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou par un radical benzyloxy],

- $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle éventuellement substitué (par un radical alcoylthio, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),
- $R_3$  est un atome d'hydrogène et
- $R_4$  et  $R'_4$  sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy,
- ainsi que ses sels lorsqu'ils existent et lorsque  $R_4$  et  $R'_4$  sont différents, ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges.
- 3- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétamide ;
- 4- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl) acétamide ;
- 5- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-hydroxy-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide ;
- 6- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-tert-butyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide ;
- 7- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-hydroxy-2-{3-[(S)-1-méthylpropyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl}acétamide.
- 8- Procédé de préparation d'un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense l'hydroxylamine dont la fonction hydroxy est de préférence préalablement protégée, sur l'acide de formule générale :



5 dans laquelle X, Y, Z, Z', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont définis comme dans la revendication 1, puis éventuellement réduit le radical vinyène (lorsque Y, Y-Z ou Y-Z' représentent -CH=CH- et lorsque l'on souhaite obtenir un produit pour lequel Y est -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- et Z et Z' sont -CH<sub>2</sub>-), puis élimine si nécessaire le/les radicaux protecteurs, transforme le cas échéant en un sel et/ou sépare le cas échéant les diastéréoisomères, lorsqu'ils existent.

9 - Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique de formule générale :



10 dans laquelle X, Y, Z, Z', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont définis comme dans la revendication 1, ainsi que leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges lorsque R<sub>4</sub> et R'<sub>4</sub> sont différents.

10 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.